急性肺栓塞溶栓治疗预后影响因素探讨 [1]

乔优 袁媛 范俊平 孙雪峰 施举红

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院呼吸科, 北京 100730

通讯作者：施举红 邮箱 474750005@qq.com

摘要 **目的** 探究急性肺栓塞溶栓患者的死亡相关因素，以期对急性肺栓塞溶栓患者的治疗及预后提供参考。**方法** 以 2014 年至 2017 年间北京协和医院经电脑断层扫描肺血管造影(CTPA)或超声心动图(ECHO)确诊并接受重组组织型纤溶酶原激活剂（Alteplase, rt-PA）溶栓治疗的急性肺栓塞患者为研究对象，对其基础疾病、病程、临床特征、实验室检查、影像学表现、治疗及转归（30 天存活/死亡、疾病缓解、溶栓出血）进行分析。**结果** 共纳入 23 例患者，其中 16 例存活（69.6%），7 例死亡（30.4%），7 天死亡率 26.1%（6/23），14 天及 30 天死亡率均为 30.4%（7/23）。与存活组比较，死亡组患者收缩压低（108.7mmHg vs 79.3mmHg, P=0.005），心肺复苏更常见（12.5% vs 100%, P=0.000），血小板下降（223.2×10^9/L vs 135.1×10^9/L, P=0.012），钙离子水平下降（2.1mmol/L vs 1.9mmol/L, P=0.03）。**结论** 在急性肺栓塞溶栓患者中，低血压、需要心肺复苏可能预示着更高的短期死亡风险，低血钙、低血小板是否能作为死亡预测因子需要进一步研究论证。

关键词 急性肺栓塞；溶栓治疗；rt-PA；死亡风险因素；出血

Prognostic factors of acute pulmonary embolism thrombolytic therapy

Qiao You, Yuan Yuan, Fan Junping, Sun Xuefeng, Shi Juhong

1 基金项目：13•5 精准医学研究《肺血栓栓塞症诊疗规范及应用方案的精准化研究》（2016YF0905603）；北京市级大学生科研创新项目《中国人华法林相关基因多态性与个体化精准用药研究》（2017z1gc0650）

Department of Respiratory Medicine，Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences＆Peking Union Medical College, Beijing 100730，China

Abstract **Objective** To identify possible risk factors associated with mortality in patients with acute pulmonary embolism (PE) after thrombolytic therapy. **Methods** Patients with acute pulmonary embolism, diagnosed with computer tomography pulmonary angiography (CTPA) or echocardiography (ECHO) and received recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) thrombolysis therapy were included from Beijing Union Medical College Hospital during 2014 to 2017, categorized into two groups: group 1 survival patients and group 2 dead patients. The course of disease, clinical features, laboratory tests, imaging findings, treatment and outcomes (14-day survival/death, thrombolytic bleeding) were compared. **Result** twenty-three patients were included. Of them, 16 (69.6%) were group 1 and 7 (30.4%) were group 2. When compared to group 1, group 2 had lower systolic pressure (108.7mmHg vs 79.3mmHg, P=0.005) , less platelets (223.2 vs 135.1, P=0.012), lower calcium concentration (2.1mmol/L vs 1.9mmol/L, P=0.03) and more frequent cardiopulmonary resuscitation (12.5% vs 100%, P=0.000). **Conclusion** In patients with acute pulmonary embolism, hypotension, cardiopulmonary resuscitation may indicate a higher risk of short-term mortality, whether hypocalcemia or thrombocytopenia can be used as prognostic factors requires further researches.

Key words acute pulmonary embolism; thrombolytic therapy; rt-PA; mortality related risk factors; bleeding

前言

急性肺动脉栓塞（Acute pulmonary embolism ,PE）目前在医院内仍是具有高患病率和高死亡率的一大疾病[1]。急性肺栓塞患者的临床表现及预后各异，早期的死亡风险评估在对急性肺栓塞患者进行科学治疗中尤为重要。2014 年欧洲心脏病学会指南根据血流动力学、右心功能不全以及其他实验室指标将急性肺栓塞患者划分为高危、中危和低危人群[2]。该分层为患者的治疗决策和短期预后均提供了重要依据。高危患者虽然在所有肺栓塞患者中占比不到 5%[3,4]，但因血流动力学不稳定和常伴严重的低氧血症，其死亡风险显著升高的同时，还存在与再灌注治疗（溶栓、取栓）、心肺复苏等抢救措施相关的出血风险。本研究通过回顾分析北京协和医院急性肺栓塞溶栓患者临床，实验室检查及影像学资料，探究影响溶栓患者预后的相关因素。

对象与方法

1. 研究对象 纳入北京协和医院 2014 年 1 月 1 日至 2017 年 11 月 30 日期间的急性肺栓塞溶栓患者。

2. 入选标准及排除标准

（1）年龄≥18 周岁；（2）经电脑断层扫描肺血管造影(CTPA)或超声心动图(ECHO)确诊；（3）接受静脉重组组织型纤溶酶原激活剂（rt-PA）溶栓治疗[5-7]。疑诊肺栓塞、局部溶栓、取栓治疗的患者被剔除[8]。

3.方法

1）资料收集 研究对象的人口学特征、合并症、临床表现、实验室及影像学检查结果来自北京协和医院的医院信息系统（HIS）数据库及病历资料。

2）预后危险因素评估 根据简化版肺栓塞严重指数（s PESI），对入组患者进行肺栓塞预后危险因素的统计，包括：年龄＞80 岁，恶性肿瘤，慢性心肺疾病（慢性肺血管疾

病、冠心病、心力衰竭），心率＞110 次/分，收缩压＜100mmHg（1mmHg=1.33kpa），血氧饱和度 SaO2＜90%[2]。

3）影像评估 所有入组患者均行电脑断层扫描肺血管造影(CTPA)，并记录其栓塞部位：主干栓塞定义为发生于主肺动脉或左/右肺动脉的栓塞；分支栓塞定义为发生于肺叶内任何肺动脉分支的栓塞[8]。临床不稳定的患者均行超声心动图(ECHO)，示心房/主肺动脉血栓以明确诊断，同时记录其有无右心功能不全的征象及肺动脉高压（平均肺动脉压＞25mmHg）。提示右心功能不全的征象：右心增大（舒张期直径＞30mm），运动功能减退，室间隔异常运动伴或不伴三尖瓣返流[9]。已行下肢深静脉超声者，若检查提示下肢深静脉血栓形成，该结果将被记录[8]。

4）溶栓治疗 所有入组患者均予静脉重组组织型纤溶酶原激活剂（rt-PA）溶栓治疗。溶栓治疗依据国际指南[2,10]而定：急性肺栓塞溶栓指征：1. 低血压患者：收缩压＜90 mm Hg，或收缩压下降≥40 mm Hg，持续 15 分钟，而非新发的心律失常、低血容量或脓毒症所致；2. 无低血压但出现病情恶化（生命体征、临床症状、组织灌注、气体交换、心脏损伤标记物等）的患者。以上均须除外绝对溶栓禁忌。

5）预后 所有患者均予监测可能的溶栓并发症：血小板减少、胃肠道出血、颅内出血、手术切口出血、血肿。所有患者均记录其溶栓后 7 天、14 天存活情况，出院患者均予电话随访生存情况至 2017 年 11 月 30 日。

6）分组 研究对象按存活情况被分为生存组和死亡组。

4. 统计分析

研究对象按存活情况被分为生存组和死亡组。研究变量涉及分类变量和连续性变量，两组之间无序分类变量运用卡方检验或 *Fisher's* 精确检验进行比较，有序分类变量运用秩和检验（*Mann-Whitney U* 检验）进行比较；连续性变量运用独立样本 *t* 检验或 *ANOVA*

检验进行比较。在组间生存时间比较的单因素分析中，采用 *K-M* 法（乘积限法）和 *log-rank* 检验。由于样本量过小，本研究未建立回归模型进行多因素分析[11]。

结果

共 23 例患者被纳入，危险分层为 18 例高危，5 例中高危。21 例患者经 CTPA 确诊，2 例患者经超声确诊[2,8]（1 例经 ECHO 示肺动脉主干近心端大面积血栓，1 例经 ECHO 提示右心功能不全并伴右侧腘静脉血栓形成）。其中男：女=5:18，平均年龄(57.3±14.0)岁（26-79 岁，中位年龄 62 岁）。随访时间 0-45 月（中位时长 23 月），其中 30.4%（7/23）患者死亡。将患者分为生存组及死亡组；两组患者的年龄（(57.7±14.0)岁 vs (56.6±15.2)岁, *P*=0.865）、性别（男性 25.0% vs14.3%, *P*=1.000）、病程（起病-溶栓间隔）（4[1.5-7]天 vs 4[0.08-5.5]天，p=0.597）均无显著性差异，见表 1。

1. 临床表现

23 例患者中，最常见主诉为呼吸困难 91.3%(21/23)，其次为晕厥 43.5%(10/23)，咯血 4.3%（1/23），胸痛 4.3%（1/23）。39.1%（9/23）患者入院时行心肺复苏。两组患者在呼吸困难、晕厥、咯血、胸痛的临床表现上均无显著差异，但死亡组患者收缩压更低（(108.7±18.1) mm Hg vs (79.3±25.4)mm Hg, *P*=0.005），行心肺复苏更常见（100.0% vs 28.6%, *P*=0.000），见表 1。

2. 实验室检查

23 例患者实验室检查见表 2，值得关注的是 23 例患者中 12 例（52.2%）伴不同程度的低血钙（Ca＜2.13mmol/L）。两组患者的 WBC、NEUT%、HGB、CK、cTnI、D-dimer、血气 PH、血 K、Cl、ALT、Alb、Cr 均无显著差异。与生存组相比，死亡组患者的血小板数目更少（(223.2±89.4)×10^9/L vs (135.1±58.3)×10^9/L,

P=0.012）,NT-pro BNP 水平更高（1166[343-1821]pg/ml vs 6372[1637-17228]pg/ml, *P*=0.035），血钙浓度更低（(2.1±0.2)mmol/L vs (1.9±0,2)mmol/L, *P*=0.030）。

3. 影像表现

23 例患者中有 21 例行电脑断层扫描肺血管造影(CTPA)，其中 13 例主干栓塞（61.9%）；18 例行超声心动图(ECHO)，其中 13 例提示右心功能不全（72.2%）,9 例提示肺动脉高压（50.0%）。两组患者在影像学上的右心功能不全（54.5% vs 100%, *P*=0.101）及主干栓塞（53.3% vs 80.0%，*P*=0.603）均无显著差异。

4. 治疗及预后

4.1 治疗

23 例患者在排除绝对禁忌症后均接受了阿替普酶（rt-PA）静脉溶栓治疗，溶栓剂量分别为 25mg（1/23），35mg（1/23），50mg（18/23），75mg（1/23）和 100mg（2/23），两组患者的溶栓剂量无显著差异。

4.2 预后

对 23 例患者进行随访，随访 0-45 月（中位时长 23 月），30.4%（7/23）患者死亡，溶栓 14 天后直至研究终点，死亡率不再上升。

4.3 单因素生存分析

在组间比较有显著差异的因素中，我们对以下 4 个因素分别进行了生存分析：收缩压、心肺复苏、血小板、血钙。此外，我们在本次分析中还加入了简化版肺栓塞严重指数（s PESI）中的 4 个因素：恶性肿瘤、慢性心肺疾病、心率、动脉血氧饱和度[2]。

其中收缩压＜90 mm Hg（*P*=0.000）、需要心肺复苏（*P*=0.000）及心率＞110 次/分（*P*=0.012）的患者 14 天生存率更低；而无恶性肿瘤、无慢性心肺疾病、SaO2≥90%、血小板≥200×10^9/L 或血钙≥2.00mmol/L 并未显著改善 14 天存活情况（表 4）。

4.4 溶栓后出血事件发生率

本研究生存组出血 7 例（43.5%），死亡组出血 1 例（14.3%）。其中生存组大出血 2 例（12.5%）：1 例大咯血，1 例乳癌术后胸腔出血；死亡组大出血 1 例（14.3%），为颅内出血。两组患者的出血（43.5% vs 14.3%, *P*=0.345）及大出血发生率（12.5% vs 14.3%, *P*=1.000）均无显著差异。

表 1.　不同预后患者临床特征

	生存组 *n*=16	死亡组 *n*=7	*P* 值
男性	4（25.0）	1（14.3）	1.000
s PESI	2（1-2）	3（2-3）	0.008
年龄（岁）	57.7（±14.0）	56.6（±15.2）	0.865
恶性肿瘤	4（25.0）	1（14.3）	1.000
慢性心肺疾病	6（37.5）	2（28.6）	1.000
心率（次/分）	94.1（±22.3）	105.9（±38.0）	0.467
收缩压（mm Hg）	108.7（±18.1）	79.3（±25.4）	0.005
SaO2（%）	91.7（81-99）	83.1（76-87.7）	0.054
心肺复苏	2（28.6）	7（100.0）	0.000

病程（天）	4（1.5-7）	4（0.08-5.5）	0.597

以上指标被描述为频数（百分数）或中位数（四分位数）或平均值（±标准差）

s PESI: 简化版肺栓塞严重指数

表 2. 不同预后患者实验室检查

	生存组 *n*=16	死亡组 *n*=7	*P* 值
WBC (10^9/L)	12.1（±5.3）	11.3（±3.5）	0.711
NEUT (%)	72.8（±13.5）	81.3（±15.0）	0.195
HGB (g/L)	127.9（±20.5）	136.1（±28.2）	0.439
PLT (10^9/L)	223.2（±89.4）	135.1（±58.3）	0.012
CK（U/L）	53.5（28-88）	93.5（29-115）	0.898
cTnI (μg/L)	0.110（0.062-0.282）	0.210（0.054-1.547）	0.055
NT-pro BNP (pg/ml)	1166（343-1821）	6372（1637-17228）	0.035
D-dimer (mg/L)	6.66（2.23-17.97）	25.95（10.13-31.99）	0.243
PH	7.00（±1.60）	7.17（±0.31）	0.804
Ca (mmol/L)	2.1（±0.2）	1.9（±0,2）	0.030
K (mmol/L)	4.0（±0.5）	3.8（±0.7）	0.552

Cl (mmol/L)	103.8（±4.3）	104.0（±6.5）	0.935
ALT (U/L)	40（20-65）	55（16-96.5）	0.754
Alb（g/L）	34.3（±5.3）	28.9（±7.0）	0.055
Cr (μmol/L)	79.1（±26.0）	105.1（±35.2）	0.060

以上指标被描述为频数（百分数）或中位数（四分位数）或平均值（±标准差）

表 3.　不同预后患者出血事件

	生存组 *n*=16	死亡组 *n*=7	*P* 值
起病-溶栓间隔（天）	4（1.5-7）	4（0.08-5.5）	0.597
溶栓剂量（mg）	49.1（±9.9）	64.3（±24.4）	0.042
溶栓后出血事件	7（43.5）	1（14.3）	0.345
大出血事件	2（12.5）	1（14.3）	1.000

以上指标被描述为频数（百分数）或中位数（四分位数）或平均值（±标准差）

表 4. 单因素生存分析

	界值	*P*值
恶性肿瘤	0/1	0.646
慢性心肺疾病	0/1	0.787
心率（次/分）	≤110/＞110	0.012
收缩压（mm Hg）	＜90/≥90	0.000
	＜100/≥100	0.066
SaO2（%）	＜90/≥90	0.089
心肺复苏	0/1	0.000
血小板（10^9/L）	＜200/≥200	0.073
Ca（mmol/L）	＜2.00/≥2.00	0.066

讨论

本研究旨在回顾分析急性肺栓塞高危患者溶栓后的转归，以探究影响急性肺栓塞溶栓患者预后的因素。

我们的研究显示：对于高危肺栓塞患者（出现休克/低血压，s PESI＞1，伴右心功能不全及心脏生物标志物升高），尽管进行了溶栓治疗，仍有 30.4%死亡。这与国外研究报道重症监护病房的患者溶栓后死亡率 27.6%相似[8]。

本研究结果显示，收缩压＜90 mm Hg、需要心肺复苏、心率＞110 次/分的患者 14 天生存率更低。收缩压＜90 mm Hg 与 2014 年欧洲心脏病学会指南提出的急性肺栓塞死亡风险分层的模型一致，即出现休克或持续性低血压（定义为收缩压＜90mmHg 或收缩压下降≥40mmHg，持续 15 分钟，而非新发的心律失常、低血容量或脓毒症所致）为死亡高风险，30 天死亡率 8.5%-13.2%[2]。心率＞110 次/分与指南提出的 s PESI 评分一致，也与之前的研究结果一致[12,13]。但我们的研究发现需要心肺复苏的患者死亡率更高，这与早期研究报道一致[14,15]，肺栓塞病人需要心肺复苏则提示其血流动力学不稳定甚至心脏骤停的风险更高，心脏骤停的高危肺栓塞患者死亡风险增加 3-7 倍[16]，即使进行标准的心肺复苏也很可能无法改善其预后。

在结果分析中我们还发现 52.2%（12/23）的患者伴有不同程度的低钙血症，进一步对比生存组与死亡组患者，低钙血症在死亡组更明显。检索 Pubmed 未发现低血钙与急性肺栓塞相关性的研究报道。而本研究两组间的血气 PH 值、血钾、谷丙转氨酶（ALT）、白蛋白（Alb）、肌酐（Cr）水平无差异，考虑低血钙并非单纯因肺栓塞患者体内酸碱失衡、电解质紊乱或肝肾功能异常所致。同时发现血钙浓度和血小板数目在两组之间有显著性差异。推测可能的机制：1.钙离子作为凝血因子 IV，参与凝血过程[17]，大量血栓形成后使得血清中钙离子浓度下降，出现低钙血症；2.钙离子作为血小板活化的二级信

使在凝血通路中扮演着重要角色，在凝血过程中，细胞外的钙离子通过内流进入细胞内发挥促凝作用[18,19]。因此血栓形成需要血小板和钙离子参与，也就伴随着二者的消耗。本研究死亡组的血钙和血小板水平明显低于生存组这一发现，提示死亡患者的血栓负荷更重。此外，在单因素分析中，低血钙（＜2.00/≥2.00）、低血小板（＜200/≥200）组间差异无统计学意义，造成这个结果的原因：1. 样本量较小，也是出于对样本量的考虑，我们未进行下一步 COX 回归分析来求证各因素对患者预后的影响；2. 血钙、血小板水平对急性肺栓塞溶栓患者的预后是否有影响，尚需进一步试验探究。以上机制的推测暂无数据支持，低钙血症及血小板下降是否能作为新的预测死亡风险指标，这促使我们下一步计划通过扩大样本量、设计并实施体外试验、构建动物模型及进一步的前瞻研究来论证。

肺栓塞严重指数（PESI）及其简化版评分（s PESI）常用于肺栓塞的预后危险分层，其中 s PESI 包含 6 项：年龄＞80 岁，恶性肿瘤，慢性心肺疾病（慢性肺血管疾病、冠心病、心力衰竭），心率＞110 次/分，收缩压＜100mmHg，血氧饱和度 SaO2＜90%，每项 1 分，s PESI≥1 分的患者 30 天死亡率 10.9%（95%CI 8.5%-13.2%）[2]。由于本研究中所有患者年龄均低于界值，故我们未对年龄因素进行生存分析，但是比较两组患者的年龄并无明显差异。在其余 5 项中，我们发现只有心率和收缩压对预后有显著影响，而恶性肿瘤、慢性心肺疾病以及 SaO2＜90%并未明显影响生存情况，这与既往研究结果不一致[12,13]。

关于急性肺栓塞溶栓出血，早期就有研究报道其发生率：大出血发生率 0%-33%，颅内出血 0%-7.4%[20-22]。出血发生率较大范围的波动被归因于研究样本量较小[23]。近期一项研究发现 100mg rt-PA 溶栓出血的高危因素包括：（1）3 周以内的大手术，（2）INR> 1.7，（3）体重＜100kg，（4）至少具备以下 1 个特征：4 周以内的颅内出血事

件、高血压、急性心肌梗死、3 月以内的胃肠道出血、主动脉夹层、女性、急性胰腺炎、胆红素＞3mg/dl、痴呆、非裔美国人种[24]。本研究中溶栓出血 34.8%，大出血 13.0%，均未发现除性别以外的出血高危因素。由于这是一项小样本量的回顾性研究，因样本量较小无法进行死亡相关的多因素回归分析；此外因溶栓剂量不一，本研究未将出血患者与未出血患者进行比较分析。

结论

在急性肺栓塞溶栓患者中，低血压、需要心肺复苏可能预示着更高的短期死亡风险，低血钙、低血小板是否能作为死亡预测因子需要进一步研究论证。

（对为本研究提供工作方便的人员、给予指导的老师以及提供资助的 13▪5 精准医学研究《肺血栓栓塞症诊疗规范及应用方案的精准化研究》（2016YF0905603）、北京市级大学生科研创新项目《中国人华法林相关基因多态性与个体化精准用药研究》（2017zlgc0650）表示感谢。）

参考文献

[1] Tapson, V. Acute pulmonary embolism. N Engl J Med 2008, 358: 1037–1052.

[2] S. V. Konstantinides, A. Torbicki, G. Agnelli et al., ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism, European Heart Journal, 2014,35(43): 3033-3069.

[3] N. Kucher, E. Rossi, M. De Rosa, and S. Z. Goldhaber, Massive pulmonary embolism.[J]. Circulation, 2006, 113(4):577–582.

[4] Bradford M A, Lindenauer P K, Walkey A J. Practice patterns and complication

rates of thrombolysis for pulmonary embolism[J]. Journal of Thrombosis & Thrombolysis, 2016, 42(3):1-9.

[5] Goldhaber S, Heit J, Sharma G V R K, et al. RANDOMISED CONTROLLED TRIAL OF RECOMBINANT TISSUE PLASMINOGEN ACTIVATOR VERSUS UROKINASE IN THE TREATMENT OF ACUTE PULMONARY EMBOLISM[J]. Lancet, 1988, 2(8606):293-298.

[6] Meyer G, Sors H, Charbonnier B, et al. Effects of intravenous urokinase versus alteplase on total pulmonary resistance in acute massive pulmonary embolism: a European multicenter double-blind trial. The European Cooperative Study Group for Pulmonary Embolism.[J]. Journal of the American College of Cardiology, 1992, 19(2):239-245.

[7] 王丹凤，江莲，唐良法. 阿替普酶与尿激酶治疗急性肺栓塞溶栓的有效性及安全性研究[J]. 临床肺科杂志, 2015(8):1465-1468.

[8] Ergan B, Ergün R, Çalışkan T, et al. Mortality Related Risk Factors in High-Risk Pulmonary Embolism in the ICU[J]. Canadian Respiratory Journal, 2016, 2016:2432808.

[9] Goldhaber S Z. Echocardiography in the Management of Pulmonary Embolism[J]. Annals of Internal Medicine, 2002, 136(9):691-700.

[10] Kearon C, Akl E A, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease, : CHEST Guideline and Expert Panel Report[J]. Chest, 2016, 149(2):315.

[11] 颜虹. 医学统计学[M]. 第 2 版. 人民卫生出版社, 2010:113-399.

[12] Aujesky D, Obrosky D S, Stone R A, et al. Derivation and validation of a

prognostic model for pulmonary embolism[J]. American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine, 2005, 172(8):1041-1046.

[13] Jiménez D, Aujesky D, Moores L, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism[J]. Archives of Internal Medicine, 2010, 170(15):1383-1389.

[14] Konstantinov IE, Saxena P, Koniuszko MD, et al. Acute massive pulmonary embolism with cardiopulmonary resuscitation: management and results.[J]. Texas Heart Institute journal / from the Texas Heart Institute of St. Luke's Episcopal Hospital, Texas Children's Hospital, 2007, 34(1):45-46.

[15] Dauphine C, Omari B. Pulmonary embolectomy for acute massive pulmonary embolism.[J]. Annals of Surgery, 1982, 195(6):726-731.

[16] Wood K E. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism[J]. Chest, 2002, 121(3):877-905.

[17] 王建枝，钱睿哲．病理生理学[M].第 3 版.人民卫生出版社, 2015:265-270.

[18] Davlouros P, Xanthopoulou I, Mparampoutis N, et al. Role of Calcium in Platelet Activation: Novel Insights and Pharmacological Implications.[J]. Medicinal Chemistry, 2015, 12(2):-.

[19] Owen W G, Bichler J, Ericson D, et al. Gating of thrombin in platelet aggregates by pO2-linked lowering of extracellular Ca2+ concentration.[J]. Biochemistry, 1995, 34(29):9277-9281.

[20] Trial U P E. Urokinase pulmonary embolism trial. Phase 1 results: a cooperative

study.[J]. Jama, 1970, 214(12):2163-2172.

[21] Daley M J, Murthy M S, Peterson E J. Bleeding risk with systemic thrombolytic therapy for pulmonary embolism: scope of the problem.[J]. Ther Adv Drug Saf, 2015, 6(2):57-66.

[22] Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis[J]. Journal of the American Medical Association, 2014, 60(4):2414-2421.

[23] Meyer G, Gisselbrecht M, Diehl J L. Incidence and predictors of major hemorrhagic complications from thrombolytic therapy in patients with massive pulmonary embolism.[J]. American Journal of Medicine, 1998, 105(6):472-477.

[24] Curtis, G., Lam, S., Reddy, A. and Bauer, S. (2014) Risk factors associated with bleeding after alteplase administration for pulmonary embolism: a case-control study. Pharmacotherapy 34: 818–825.